

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

22. August 2016

**Gemeinsame Stellungnahme von DGHO und DGVS zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Ramucirumab

veröffentlicht am 1. August 2016

Vorgangsnummer 2016-05-01-D-224

IQWiG Bericht Nr. 413

1. Zusammenfassung
 2. Einleitung
 3. Stand des Wissens
 - A Kombination mit Paclitaxel
 - A4. Dossier und Bewertung von Ramucirumab (Cyramza®)
 - A4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - A4. 2. Studien
 - A4. 3. Endpunkte
 - A4. 3. 1. Überlebenszeit
 - A4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 - A4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 - A4. 3. 2. 2. Symptomatik
 - A4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 - A4. 3. 3. Nebenwirkungen
 - B Monotherapie
 - B4. Dossier und Bewertung von Ramucirumab (Cyramza®)
 - B4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - B4. 2. Studien
 - B4. 3. Endpunkte
 - B4. 3. 1. Überlebenszeit
 - B4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 - B4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 - B4. 3. 2. 2. Symptomatik
 - B4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 - B4. 3. 3. Nebenwirkungen
 5. Bericht des IQWiG
 6. Ausmaß des Zusatznutzens
 7. Literatur
-

1. Zusammenfassung

Das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Ramucirumab (Cyramza®) zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs wurde am 1. Februar 2015 im Status eines Orphan Drug eröffnet. Die Festlegungen des G-BA Zusatznutzens vom 16. Juli 2015 sind in Tabelle 1 aufgeführt. Nach der Zulassung von Ramucirumab zur Kombinationstherapie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom und bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) wurde der Orphan-Drug-Status von der European Medicines Agency aufgehoben. Daraus resultierte das jetzige Verfahren.

Ramucirumab ist ein monoklonaler, antiangiogenetisch wirksamer Antikörper. Bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ist Ramucirumab zugelassen zur Zweitlinientherapie in Kombination mit Paclitaxel oder als Monotherapie bei nicht für eine Paclitaxeltherapie geeigneten Patienten, jeweils nach Vorbehandlung mit einer 5FU- und Platin-haltigen Chemotherapie. Es kann auch nach einer Taxan-haltigen Therapie eingesetzt werden. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppen	G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG 2016	
	ZVT	Festlegung 2015	Zusatznutzen 2016	Ergebnissicherheit 2016	Zusatznutzen 2016	Ergebnissicherheit 2016
Kombinationstherapie mit Paclitaxel	patienten-individuelle Therapie	gering	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-
Monotherapie	Best Supportive Care	gering	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Datenlage hat sich gegenüber dem ersten Verfahren nicht geändert.
- Weiterhin liegen Ergebnisse von zwei großen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs vor, eine unter deutscher Studienleitung.
- Die Behandlungsmöglichkeiten in der Zweitlinientherapie dieser Patienten sind sehr begrenzt. Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand wird eine Taxan- oder Irinotecan-haltige Chemotherapie, bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand wird Best Supportive Care empfohlen.
- Die Verlängerung der Überlebenszeit um median 1,4 Monate in der Ramucirumab-Monotherapie im Vergleich zu alleiniger supportiver Therapie und um median 2,2 Monate durch Paclitaxel + Ramucirumab im Vergleich zur Paclitaxel-Monotherapie ist ein Fortschritt. Der direkte Einfluss von Ramucirumab auf die klinische Symptomatik ist gering.
- Ramucirumab ist gut verträglich. Häufigste Nebenwirkung ist arterielle Hypertonie, ein Substanzklasseneffekt bei antiangiogen wirksamen Arzneimitteln. Diese Nebenwirkung ist gut überwacht und gut behandelbar. Andere Nebenwirkungen sind selten.

Seit seiner Zulassung hat sich Ramucirumab als neuer Standard in der Zweitlinientherapie etabliert. Im Vergleich mit den adäquaten Kontrollarmen der Zulassungsstudien ergibt sich ein deutlicher Zusatznutzen.

2. Einleitung

Ösophagus- und Magenkarzinome gehören weltweit zu den häufigsten malignen Tumoren. In Deutschland wird die Zahl der neuerkrankten Patienten mit Magenkarzinom für das Jahr 2016 auf 15.600 geschätzt [1]. Für das Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs fehlen genauere Zahlen, da es häufig zu den Ösophaguskarzinomen gezählt wird. Die Zahl neuerkrankter Patienten mit Ösophaguskarzinom wurde für das Jahr 2016 auf 7.200 geschätzt. 40-50% werden als Adenokarzinom klassifiziert und sind im unteren Ösophagus lokalisiert. Die Entwicklung der Inzidenz ist bei diesen beiden Tumorentitäten gegenläufig. Während die Inzidenz des Magenkarzinoms seit mehr als 30 Jahren kontinuierlich sinkt, steigt sie für das Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs an. Männer sind häufiger betroffen.

Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs werden oft erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Sie haben insgesamt eine schlechte Prognose. Die relativen 5-Jahresüberlebenszeiten liegen in Deutschland zwischen 25 und 35% [1].

3. Stand des Wissens

In metastasierten Stadien ist der Therapieanspruch sowohl beim Magenkarzinom als auch beim Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs palliativ. Eine systemische Chemotherapie in der Erstlinientherapie führte in mehreren, randomisierten Studien bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0 – 2) im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und des progressionsfreien Überlebens, zu einer Verbesserung der Symptomkontrolle und zum längeren Erhalt der Lebensqualität [2]. Empfohlen wird eine Fluoropyrimidin- und Platin-haltige Kombinationstherapie. Die Zugabe von Docetaxel erreicht eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit, ist jedoch mit einer höheren Rate schwerer Nebenwirkungen verbunden. In der Praxis werden heute Modifikationen mit Oxaliplatin und dosisreduziertem Docetaxel (FLOT-Schema) umfänglich eingesetzt.

Bei Rezidiv oder Refraktärität sollte Patienten in gutem Allgemeinzustand nach den Empfehlungen der interdisziplinären S3 Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs“ eine Zweitlinienchemotherapie angeboten werden. Das zu wählende Behandlungsschema sollte sich nach der jeweiligen Vortherapie richten [2]. Wirksame und in Deutschland eingesetzte Substanzen in der Monotherapie sind vor allem Taxane (Docetaxel oder Paclitaxel) und Irinotecan. In drei randomisierten Studien verlängerte eine Zweitlinientherapie mit Irinotecan oder Docetaxel die Überlebenszeit signifikant gegenüber BSC [3]. Der Effekt von Docetaxel und Irinotecan erschien ähnlich hoch. Im randomisierten Vergleich fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Irinotecan und Paclitaxel in der Rezidivsituation. Nach heutigem Wissensstand wird demnach in der Zweitlinientherapie die Wirksamkeit von Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel als vergleichbar eingeschätzt. Die hohe Bedeutung der Taxane ist – trotz fehlender Zulassung – auch an ihrer häufigen Integration in die Erstlinientherapie erkennbar.

Antiangiogenese ist ein wirksames Therapieprinzip beim Magenkarzinom. Die Kombination der Chemotherapie mit Bevacizumab in der Erstlinientherapie führte in einer großen randomisierten Studie zur Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 2 Monate, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant [4], siehe Tabelle 2. Bevacizumab ist in dieser Indikation nicht zugelassen. Apatinib, ein Tyrosinkinase-Inhibitor mit antiangiogener Wirkung zeigte in einer Phase-III-Studie aus dem asiatischen Raum ebenfalls eine signifikante und vergleichbare Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,71; median 1,9 Monate).

Ramucirumab ist ein humaner IgG1-Antikörper, der spezifisch an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (VEGFR2) bindet. Ramucirumab ist zugelassen für die Therapie von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom, NSCLC oder kolorektalen Karzinom.

Tabelle 2: Antiangiogenetische Therapie bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Ohtsu, 2011 [4]	Erstlinie	Cisplatin/5FU Placebo	Cisplatin /5FU Bevacizumab	774	37,4 vs 46,0 p = 0,0002	5,3 vs 6,7 0,8 ⁷ p = 0,0315	10,1 vs 12,1 0,87 n. s.
Wilke, 2014 [5]	Zweitlinie	Paclitaxel Placebo	Paclitaxel Ramucirumab	665	16,1 vs 27,9 p = 0,0002	2,9 vs 4,4 0,635 ⁷ p < 0,0001	7,4 vs 9,6 0,807 p = 0,0169
Fuchs, 2014 [6]	Zweitlinie	Placebo	Ramucirumab	355	2,6 vs 3,4 p = 0,01	1,3 vs 2,1 0,483 p < 0,0001	3,8 vs 5,2 0,776 p = 0,0473

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie

A Kombination mit Paclitaxel

A4. Dossier und Bewertung von Ramucirumab

A4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Patienten, die für eine Chemotherapie geeignet sind, hat der G-BA patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Taxane und Irinotecan sind in dieser Situation etwa gleich wirksam. Die ZVT deckt diese Therapieoptionen ab. Die Verwendung von Taxanen wird auch in Leitlinien empfohlen.

A4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist RAINBOW, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Sie wurde in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt. Principal Investigator war Prof. Dr. H. J. Wilke, Essen. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4]. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

A4. 3. Endpunkte

A4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Sie war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. In der RAINBOW-Studie wurde die Überlebenszeit im Median um 2,2 Monate (HR 0,81) gegenüber der Paclitaxel-Monotherapie verlängert.

A4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem rasch fortschreitenden Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

A4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundärer Endpunkte der Zulassungsstudie. In der RAINBOW-Studie wurde das progressionsfreie Überleben durch Ramucirumab um 1,5 Monate (HR 0,64) verlängert.

A4. 3. 2. 2. Symptomatik / Remissionsrate

In der RAINBOW-Studie wurde die objektive Remissionsrate von 16,1% im Kontrollarm auf 27,9% im Ramucirumab-Arm gesteigert.

A4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Die Rücklaufquoten waren hoch. Die Auswertungen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den beiden Zulassungsstudien mit Ausnahme der Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen zugunsten des Ramucirumab-Arms in der RAINBOW-Studie.

A4. 3. 3. Nebenwirkungen

In der Kombination mit Paclitaxel beim metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs wurde eine arterielle Hypertonie bei 14% der Patienten im CTCAE Grad 3 dokumentiert. Weitere schwere, häufigere Nebenwirkungen in der Kombinationstherapie waren Fatigue (12%), Neuropathie (8%) und abdominelle Schmerzen (6%).

B Monotherapie

B4. Dossier und Bewertung von Ramucirumab

B4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Patienten, die für eine Chemotherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind, hat der G-BA Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Da auch andere Zytostatika wie Irinotecan in dieser Indikation wirksam sind, wäre eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes einschl. Best Supportive Care als ZVT besser geeignet.

B4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist REGARD, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Sie wurde in Afrika, Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt. Deutsche Zentren waren nicht an der Studie beteiligt. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Ramucirumab-Arms. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6]. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

B4. 3. Endpunkte

B4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Sie war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. In der REGARD-Studie wurde die Gesamtüberlebenszeit statistisch signifikant um 1,4 Monate (HR 0,78) gegenüber Best Supportive Care verlängert.

B4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem rasch fortschreitenden Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

B4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundärer Endpunkte der Zulassungsstudie. In der REGARD-Studie wurde das progressionsfreie Überleben durch Ramucirumab um 0,8 Monate (HR 0,49) verlängert.

B4. 3. 2. 2. Symptomatik / Remissionsrate

In der REGARD-Studie wurde die objektive Remissionsrate nicht klinisch relevant gesteigert.

B4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Die Rücklaufquoten waren hoch. Die Auswertung ergab eine signifikante Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands um 2,7 Monate. Eine unmittelbare Verbesserung der Lebensqualität ergab sich durch die Monotherapie mit Ramucirumab nicht.

B4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die einzige Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der Monotherapie mit Ramucirumab auftrat, war arterielle Hypertonie. Hierbei handelt es sich um eine Substanzklassenspezifische Nebenwirkung von antiangiogenetisch wirksamen Arzneimitteln.

5. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist inhaltlich wenig aussagekräftig. Aus formalen Gründen werden die Daten der beiden Zulassungsstudien für die Nutzenbewertung von Ramucirumab abgelehnt.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Datenlage hat sich seit der ersten Nutzenbewertung zu Ramucirumab beim fortgeschrittenen und metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nicht substantiell geändert. Weiterhin sind die Therapieoptionen bei diesen Patienten sehr begrenzt. Ramucirumab führt in Kombination mit Paclitaxel im Vergleich mit einer Paclitaxel-Monotherapie zu einer mittleren Verlängerung der Überlebenszeit um 2,2 Monate. Als Monotherapie verlängert Ramucirumab die Überlebenszeit im Vergleich mit BSC um 1,4 Monate. In dieser Tumorentität ist das in der Zweitlinientherapie

durchaus ein klinisch relevanter Fortschritt, der in den letzten Jahren mit keiner anderen Substanz erzielt wurde. Ramucirumab führte auch zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Der Einfluss auf die klinische Symptomatik ist gering. Insgesamt ist die Therapie mit Ramucirumab relativ gut verträglich. Durch die Zulassungen von Ramucirumab beim NSCLC und beim kolorektalen Karzinom steigt die Zahl der onkologisch tätigen Ärzte, die mit diesem Arzneimittel Erfahrung haben.

Nach heutigem Wissensstand sollte Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Zweitlinien-Chemotherapie angeboten werden. Die Wirksamkeit der drei untersuchten Chemotherapeutika Docetaxel, Irinotecan und Paclitaxel ist ähnlich. Keines dieser drei Arzneimittel ist für diese Situation zugelassen. Aus diesem Grund halten wir eine Monotherapie mit Paclitaxel für eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Paclitaxel erfüllt die Kriterien einer patientenindividuellen Therapie. In Übereinstimmung zu den Empfehlungen der deutschen Leitlinien und den vorliegenden Studiendaten werden die Kosten für eine Paclitaxel-Monotherapie regelhaft von den Krankenkassen übernommen.

Bei Patienten, die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind, ist Best Supportive Care die geeignete Vergleichstherapie. Auch diese Situation wird in der Zulassungsstudie angemessen abgebildet.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Magenkarzinom – Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. AWMF S3 Leitlinie 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-009OL.html>
3. Ramucirumab – Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2015-02-01-D-150, Stellungnahme der DGHO vom 26. Mai 2015. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Ramucirumab%20DGHO%20Stellungnahme%2020150526%20-2.pdf>
4. Ohtsu A, Shah MA, van Cutsem E et al.: Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol 29:3968-3976, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2236
5. Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA et al.: Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 15:78-86, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70549-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70549-7)
6. Wilke HJ, Muro K, van Cutsem E et al.: Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 15: 1224-1235, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)
7. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ et al.: Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 383:31-39, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. F. Kolligs (Helios-Klinikum Buch, Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie, Berlin-Buch), Prof. Dr. F. Lordick (Universitätsklinikum, Universitäres Krebszentrum Leipzig UCCL, Leipzig), Prof. Dr. T. Seufferlein (Universitätsklinikum Ulm, Innere Medizin I, Ulm) und PD Dr. P. Thuss-Patience (Charité, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Campus Virchow-Klinikum, Berlin) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



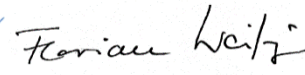
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Löffner
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

Für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten



Prof. Dr. M. M. Lerch
Geschäftsführender Vorsitzender